

KEUHKOPUSSI-INFEKTIOIDEN BAKTEERITAUDINAIHEUTTAJAT

Jaakko Nieminen

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta

TAYS Sydänsairaala

Sydän- ja rintaelinkirurgian tutkimusryhmä

09/2018

Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Sydän- ja rintaelinkirurgian tutkimusryhmä, TAYS Sydänsairaala

NIEMINEN JAAKKO: KEUHKOPUSSI-INFEKTIOIDEN BAKTEERITAUDINAIHEUTTAJAT

Kirjallinen työ, 27 s.
Ohjaaja: EL, LT Jahangir Khan

Syyskuu 2018

Avainsanat: Keuhkopussin märkäkertymä, Keuhkopussin nestekertymä, Rintaelinkirurgia, Tuberkuloosi, Keuhkokuume, Sairaalainfektio, Avohoitoinfektio

Pleuran infektioiden ilmaantuvuus on lisääntynyt 3% vuosittain ja esiintyvyys pohjoismaissa on nykyään $11,8/10^5$ potilasvuotta. Yleisimmät pleurainfektion syyt ovat keuhkokuume, pahanlaatuiset taudit, traumat, toimenpidekomplikaatiot ja muut infektiot. Infektion taudinaiheuttaja määritetään pleuranestepunktiolla tai leikkauksellisesti otetulla näytteellä. Taudinaiheuttajien kirjo vaihtelee avohoitoperäisen ja sairaalasyntyisen infektion välillä. Yleisimmät avohoitoperäiset taudinaiheuttajat ovat Streptococcus-ryhmän bakteerit ja anaerobiset bakteerit. Sairaalasyntyisissä pleuran infektioiden Staphylococcus aureus ja gram-negatiiviset sauvat ovat yleisempiä. Pleuranesteestä tutkitaan myös rutiininomaisesti tuberkuloosi ja sienet, koska niiden aiheuttamiin infektioiden liittyy suuri kuolleisuus ja merkittävästi eroava hoito. Taudinaiheuttajina ne ovat länsimaissa kuitenkin harvinaisia.

Tässä tutkimuksessa selvitettiin kaikkien vuosien 2000-2008 ja 2012-2016 välillä Tampereen yliopistollisessa sairaalassa hoidettujen pleurainfektioiden ilmaantuvuus, etiologia, hoito ja hoidon tulos. Taudin ja hoidon kehittymisen selvittämiseksi eri ajanjaksojen tuloksia verrattiin keskenään.

Ilmaantuvuus verrattavien ajanjaksojen välillä lisääntyi $4,4-9,9 / 10^5$ potilasvuotta. Potilaat jälkimmäisessä ryhmässä olivat vanhempia ja heillä esiintyi enemmän keuhkosairauksia, hypertensiota, sydämen vajaatoimintaa, dyslipidemiaa ja immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä. Infektioiden etiologia ja patogeenien jakauma eivät muuttuneet ajanjaksojen välillä, mutta patogeenien tunnistus parani 49 %:sta 64 %:iin otetuista näytteistä. Leikattujen potilaiden osuus ja näistä tähyystyyleikattujen osuus suureni ja leikkausviive lyheni.

Pleurainfektioiden kokonaisilmaantuvuus on noussut merkittävästi ilman muutoksia taudin etiologiassa tai taudinaiheuttajien jakaumassa. Taudin riskitekijät ovat lisääntyneet väestössä ja hoito kehittynyt vähemmän invasiiviseen suuntaan.

Tämän opinnäytteen alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-ohjelmalla Tampereen yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	1
1.1 Määritelmä ja diagnostiset kriteerit.....	1
1.2 Esiintyvyys ja riskitekijät.....	1
1.3 Keuhkopussi-infektioiden hoito.....	2
2 KEUHKOPUSSI-INFEKTIOIDEN TAUSTA.....	2
2.1 Keuhkokuume.....	2
2.2 Muut syyt.....	3
2.2.1 Pahanlaatuiset taudit.....	3
2.2.2 Muu infektio.....	3
2.2.3 Traumat.....	3
2.2.4 Toimenpidekomplikaatiot.....	4
2.3 Avohoito- ja sairaalasyntyinen keuhkopussin tulehdus ja ennuste.....	4
3 TAUDINAIHEUTTAJAT.....	5
3.1 Bakteerit.....	5
3.1.1 Taudinaiheuttajien määrittäminen.....	5
3.1.2 Avohoitoperäiset.....	5
3.1.3 Sairaalasyntyiset.....	7
3.1.4 Muutokset taudinaiheuttajien jakaumassa.....	7
3.1.5 Tuberkuloosi.....	8
3.2 Sienet ja muut taudinaiheuttajat.....	8
4 LÄHTEET.....	9
5 LIITTEET.....	11
Trends in the incidence, etiology, treatment, and outcomes of pleural infections over a decade in Finland.....	11

1 JOHDANTO

1.1 Määritelmä ja diagnostiset kriteerit

Keuhkopussin eli pleuran infektio on vakava sairaus, johon liittyvät merkittävä kuolleisuus ja pitkät hoitajaksot. Taudinaiheuttajien kirjo pleuran infektioissa on monipuolinen ja se vaihtelee eri alueilla ja eri aikoina hyvin paljon. Kirjoon vaikuttaa myös infektion tausta ja tartuntapaikka. Taudinkuva ei kuitenkaan taudinaiheuttajan mukaan muutu, mikä hankaloittaa sopivan mikrobilääkityksen valintaa. (Khan 2017, Burgos 2013, Maskell 2006, Nobuhiro 2017.)

Keuhkopussin tulehdukset voidaan luokitella komplisoituneeksi parapneumoniseksi effuusioksi ja empyeemaksi. Lightin kriteerien mukaan pleuraeffuusio on komplisoitunut, kun pleuranesteen pH on alle 7,2, laktaattidehydrogenaasipitoisuus (LDH) on yli 1000 IU/l, glukoosipitoisuus on alle 2,2 mmol/l tai pleuranesteestä voidaan osoittaa taudinaiheuttaja (Davies 2010). Empyeemaksi kutsutaan taudin pitkälle edennyttä tilaa, jossa neste on makroskooppisesti paksua ja kokkareista märkää (Hamm & Light 1997).

1.2 Esiintyvyys ja riskitekijät

Pleuran infektioiden ilmaantuvuus on lisääntynyt lapsilla ja aikuisilla 1990-luvulta lähtien (Burgos 2013, Lisboa 2011). Sairaalahoidoa vaativien infektioiden esiintyvyys on pohjoismaissa nykyään 11,8/100 000 potilasvuotta (Sogaard 2014). Ilmaantuvuus on lisääntynyt noin 3 % vuodessa ja on joissakin aineistoissa kasvanut jopa 97 % viimeisten vuosikymmenten aikana (Davies 2010, Sogaard 2014).

Riskitekijöitä pleuran infektioille ovat suonensisäisten huumeiden käyttö, pitkäaikainen alkoholinkäyttö, tupakointi, diabetes, immunosuppressio, huono suuhygieniä, miessukupuoli ja korkea ikä (Chalmers 2009, McCauley 2015, Niederman 2015). Pleuran infektio tulee todennäköisesti säilymään merkittävänä terveydenhuollon ongelmana myös jatkossa. Väestön vanhenemisen, sairauskuorman suurenemisen, ja esimerkiksi elinsiirtojen määrän ja

immunosuppressiivisten lääkkeiden käytön lisääntyessä pleuran infektion riskitekijät lisääntyvät jatkuvasti. (Lisboa 2011.)

1.3 Keuhkopussi-infektioiden hoito

Keuhkopussi-infektioita hoidetaan ensisijaisesti mikrobilääkkeillä riippumatta niiden etiologiasta (Porcel 2017). Systeminen mikrobilääkitys tulisi aloittaa mahdollisimman nopeasti pleuranestenäytteen saamisen jälkeen (Hamm & Light 1997, Sahn 1993). Pienten nestekertymien tyhjennys pleurapunktiolla diagnostista näytettä ottaessa myös vähentää invasiivisten hoitojen tarvetta (Porcel 2017 ja Light 2006). Mikrobilääkityksen lisäksi harkitaan dreneerausta fibrinolyttisillä aineilla tai ilman, tähytysleikkausta tai avoleikkausta (Hamm & Light 1997, Sahn 1993). Invasiiviset hoidot ovat yleensä aiheellista komplisoituneen parapneumonisen effuusion diagnostisten kriteerien täytyessä (Light 2006). Aineistosta riippuen 30–90 % pleuran infektioista on hoidettu kirurgisesti (Lehtomäki 2018, Vyas 2014).

2 KEUHKOPUSSI-INFEKTIOIDEN TAUSTA

2.1 Keuhkokuume

Keuhkokuume eli pneumonia on yleisin pleuran infektion syy aiheuttaen 50–70 % pleuran infektioista (Hamm & Light 1997, Khan 2017). Noin 20–40 %:lle pneumoniam sairastavista kehittyy röntgenkuvassa nähtävä pleuranestekertymä ja näistä 10–30 % etenee komplisoituneeksi parapneumoniseksi effuusioksi tai empyeemaksi (Porcel 2017, Lindstrom 1999, Light 2006). Pneumonia etenee pleuran infektioksi, kun keuhkoparenkyymissä oleva tulehdus leviää viskeraalisen pleuran alle lisäten pleuranesteen muodostusta ja aiheuttaen endoteelivauriota pleuraan. Lopulta taudinaiheuttaja kolonisoii pleuratilan vaurioituneen endoteelin läpi. (McCauley 2015, Hamm & Light 1997.)

Yleisimmät keuhkokuumeen aiheuttajat avohoidossa ovat *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydiae pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* (Jokinen 2001, Niederman

2015). Sekainfektioita on kuitenkin vähintään 35 % keuhkokuumeista. (Honkanen 2015). Erot tyyppillisten pneumonioiden ja pleurainfektioiden taudinaiheuttajien välillä saattavat johtua tulehtuneen pleuran happamuuden ja hapettomuuden aiheuttamasta suosiollisesta ympäristöstä tietyille patogeeneille (Lisboa 2011, McCauley 2015).

2.2 Muut syyt

2.2.1 Pahanlaatuiset taudit

Maligniteetit eli pahanlaatuiset sairaudet ovat pleuranestekertymien yleisiä aiheuttajia ja ajoittain pleuran infektioiden taustalla. Noin 4 % pleuran infektiosta on maligniteetin aiheuttamia. Pleuran infektio voi myös syntyä syöpähoitojen tai syöpään liittyvien diagnostisten toimenpiteiden komplikaationa. Näihin infektioihin liittyy suurin kuolleisuus. (Maceachern 2011, Khan 2017.)

2.2.2 Muu infektio

Tulehdus voi levitä myös muualta kehosta pleuratilaan. Palleanalaisen abskessin hajoaminen, ruokatorven puhkeaminen tai muun tulehduksen leviäminen ovat harvinaisempia syitä pleurainfektioille yleensä jo sairaalahoidossa olevilla potilailla, joilla on usein aluksi ei-infektoitunut pleurakertymä muuhun sairastamiseen liittyen. (Nummi 2015, Davies 2010, Porcel 2013.)

2.2.3 Traumat

5–10 % pleuran infektiosta syntyy trauman seurauksena (Khan 2017, Nummi 2015). Trauma voi olla joko rintakehän läpäisevä, kuten ampuma- tai puukotushaava, tai tylpän esineen aiheuttama, kuten liikenneonnettomuus tai kaatuminen. Trauman seurauksena syntynyt pleuran tulehdus kehittyy usein pleuraan kertyvän verikertymän komplikaationa tai avoimesta haavasta pleuratilaan pääsevän taudinaiheuttajan seurauksena. (Neto 2015.)

2.2.4 Toimenpidekomplikaatiot

Pleuran infektiosta toimenpidekomplikaatioina kehittyy noin 10 % (Khan 2017, Nummi 2015). Yleisimmin rintakehän leikkauksista voi taudinaiheuttaja päästä suoraan tai välikarsinan kautta leviämään pleuratilaan. Komplikaatoriski etenkin keuhkon osia poistettaessa on korkea, koska näissä toimenpiteissä hengitysteiden sisältämää limaeritettä voi päästä keuhkopussiin ja poiston jälkeen syntynyt tyhjä tila voi täyttyä myöhemmin effuusiolla. Esimerkiksi neulanäytteiden ottoon liittyy riski kontaminoida pleuratila ihobakteereilla. Myös muualle tehty leikkaukset, etenkin pallean läheisyydessä, voivat mahdollistaa taudinaiheuttajan pääsyn pleuratilaan ja empyeeman kehittymisen. (Gossot 2004.)

2.3 Avohoito- ja sairaalasyntyinen keuhkopussin tulehdus ja ennuste

Avohoito- ja sairaalasyntyisen keuhkopussin tulehduksen aiheuttajat eroavat merkittävästi toisistaan ja keuhkokuumeen yleisimmistä aiheuttajista (Maskell 2006). Avohoitoperäiset infektiot liittyvät pääosin keuhkokuumeeseen ja traumoihin. Niiden yleisimpiä aiheuttajia ovat bakteerit, joita löytyy normaalisti nielusta tai suusta, ja niiden aspiroiminen keuhkoihin aloittaa pleuran infektiioon johtavan sarjan. (McCauley 2015, Nobuhiro 2017.)

Sairaalasyntyiset pleuran infektiot syntyvät keuhkokuumeen lisäksi toimenpidekomplikaatioista. Taudinaiheuttajien kirjoon vaikuttaa sairaalan monipuolisempi bakteerikanta ja hoitoihin liittyvät tekijät. Hoitoa edeltävä ja hoitoon kuuluva immunosuppressiivinen lääkitys altistaa infektiolle. Lisäksi kirurgiset haavat ja vierasesineet, kuten pleuradreeni tai intubaatioputki, lisäävät bakteerikolonisaatoriskiä. (Syrjälä 1999, Nobuhiro 2017, Ko 2000.)

Kuolleisuus pleuran infektioiden on korkea. Kuolleisuusluvut vaihtelevat taudinaiheuttajan ja taudin etiologian mukaan. Sairaalasyntyiseen infektiioon liittyy vuoden seurannassa jopa 50 % kuolemanriski, kun taas avohoitoperäisessä riski on 17 % (Maskell 2006, Meyer 2010). Kuolleisuus vaikuttaa olevan suurinta gram-negatiivisten sauvojen ja *Staphylococcus aureuksen* aiheuttamissa sairaalasyntyisissä pleurainfektioissa (Lisboa 2011). Myös pitkäaikaisennuste vaikuttaa olevan alentunut pleurainfektiioon sairastuneilla potilailla (Khan 2017).

3 TAUDINAIHEUTTAJAT

3.1 Bakteerit

3.1.1 Taudinaiheuttajien määrittäminen

Pleuran infektioiden taudinaiheuttajien määrittäminen tehdään pleurapunktiolla saadusta pleuranestenäytteestä tai leikkauksessa otetusta kudosta tai nestenäytteestä. Näyte voidaan punktiolla yleensä ottaa yli senttimetrin paksuisesta kertymästä (Koskela 2011). Bakteriologinen tutkimus tulee tehdä aina infektiota epäiltäessä ja se sisältää gram-väjäyksen ja bakteeriviljelyn aerobisesti ja anaerobisesti (Hamm & Light 1997, Maskell 2006). Bakteeriviljely on positiivinen vain noin 30 %:ssa parapneumonisista effuusioista ja 60 %:ssa empyeemistä (Porcel 2017 ja Maskell 2006). Bakteriologista diagnostiikkaa häiritsee mikrobilääkkeiden käyttö jo ennen näytteen ottoa ja pleuratilan lokeroituminen (Porcel 2013 ja Sahn 1993). Bakteerin DNA:n osoitus PCR-tekniikalla (polymerase chain reaction) yleistyy ja sen avulla pystytään osoittamaan taudinaiheuttaja jopa 75 %:ssa pleuran infektiosta, mutta väärin positiivisten ja negatiivisten tulosten suuri määrä vähentää kliinistä käyttöä (Maskell 2006, Tarrago 2008, Lisboa 2011).

Muut rutiininomaisesti tehtävät mikrobiologiset tutkimukset pleuranestenäytteestä ovat sieni- ja tuberkuloosiviljely. Molemmat taudit ovat länsimaissa harvinaisia, mutta niiden hoito eroaa merkittävästi muiden mikrobien aiheuttamista pleuran infektiosta. Sieni-infektioiden suuren kuolleisuuden ja tuberkuloosin tartuttavuuden takia näiden nopea diagnostiikka on tärkeää. (Chakrabarti 2006, Porcel 2014, Ko 2000.)

3.1.2 Avohoitoperäiset

Lähes kaikki avohoitoperäiset pleurainfektiot liittyvät keuhkokuumeeseen, mutta pleurainfektioiden taudinaiheuttajat poikkeavat keuhkokuumeen taudinaiheuttajista (McCauley 2015). Tärkeimmät avohoitoperäiset gram-positiiviset taudinaiheuttajat ovat Streptokokit ja Stafylokokit, jotka yhdessä vastaavat noin 60 % kaikista taudinaiheuttajista (Taulukko 1). Erityisesti *Streptococcus viridans* -ryhmän bakteeri löytyy yleisimpänä selvästi märkäisestä pleuranesteestä

yksin tai sekainfektiona (Burgos 2013, Porcel 2014). Gram-negatiivisten bakteerien osuus avohoitoperäisissä pleuran infektioiden osuudesta on pieni (Taulukko 1). Klebsiella pneumoniae on yleinen löydös Aasiassa, mutta Euroopassa se on harvinainen (Lisboa 2011).

Anaerobisten bakteerien osuus pleuran infektioiden aiheuttajana on perinteisin menetelmin tutkittuna noin 20 % (Maskell 2006, Meyer 2010). PCR-menetelmän yleistyttyä on anaerobeja löydetty kuitenkin merkittävästi suuremmasta osasta näytteistä (McCauley 2015). Ne esiintyvät usein sekainfektioina yhdessä Streptococcus viridans -ryhmän kanssa. Anaerobiselle infektiolle altistaa huono suunterveys, alkoholismi ja muut aspiraation riskiä lisäävät sairaudet. (Mustafa 2015, Lisboa 2011.)

Taulukko 1

Avohoitoperäisten pleuran infektioiden taudinaiheuttajat (Maskell 2005, Meyer 2010)

Taudinaiheuttajat	Yleisyys
Streptokokit	40-52%
Streptococcus viridans	24-26%
Streptococcus pneumoniae	9-21%
Muut Streptokokit	5-7%
Staphylococcus aureus	10-14%
Enterococcus spp.	1-3%
Gram-negatiiviset	9-12%
Enterobacteriaceae	7-8%
Haemophilus influenzae	2%
Pseudomonas aeruginosa	1%
Anaerobit	20%
Sienet	2%
Muut	5%

3.1.3 Sairaalasynntyiset

Sairaalasynntyisten pleuran infektioiden bakteriologia eroaa avohoitoperäisistä ja sen yleisimpiä aiheuttajia ovat *Staphylococcus aureus* ja gram-negatiiviset sauvat (Lisboa 2011, Maskell 2006, Meyer 2011). Metisilliinille resistentin *Staphylococcus aureus* (MRSA) osuus stafylokokkeista vaihtelee alueittain ja voi olla suurimmillaan jopa 70 % (Maskell 2006, Meyer 2010, Lisboa 2011). Streptokokkien osuus on huomattavasti pienempi ja *Enterococcus* -lajin suurempi kuin avohoitoperäisissä infektioissa (Taulukko 2). Anaerobisia ja sekainfektiota esiintyy myös sairaalasynntyisissä infektioissa, mutta niiden osuus on pienempi kuin avohoitoperäisissä (Maskell 2006, Meyer 2010, Nobuhiro 2017, Taulukko 2).

Taulukko 2

Sairaalasynntyisten pleuran infektioiden taudinaiheuttajat (Maskell 2005, Meyer 2010)

Taudinaiheuttajat	Yleisyys
Streptokokit	19-22%
<i>Streptococcus viridans</i>	7-20%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2-5%
Muut Streptokokit	0-7%
<i>Staphylococcus aureus</i>	27-35%
<i>Enterococcus</i> spp.	5-12%
Gram-negatiiviset	23%
Enterobacteriaceae	18-20%
Anaerobit	8-14%
Sienet	4%
Muut	2%

3.1.4 Muutokset taudinaiheuttajien jakaumassa

Ennen antibiootteja *Streptococcus pneumoniae* aiheutti 60–70 % empyeemoista. Antibioottien keksiminen 1940-luvulla vähensi huomattavasti *Streptococcus pneumoniae* -empyeeman

ilmaantuvuutta ja *Staphylococcus Aureuksen* ja gram-negatiivisten mikrobien osuus empyeeman aiheuttajana puolestaan kasvoi (Burgos 2013).

Viimeisten vuosikymmenten aikana aiheuttajakirjo on jälleen muuttunut ja *Streptococcus viridans* -ryhmän osuus avohoitoperäisissä pleuran infektioissa on kasvanut joissakin aineistoissa yli 50 %:iin. Anaerobien sekä sekainfektioiden määrä on myös noussut, mutta tämä saattaa myös johtua parantuneesta diagnostiikasta, eikä aiheuttajakirjon muutoksesta. (Burgos 2013, McCauley 2015, Mustafa 2015.)

3.1.5 Tuberkuloosi

Mycobacterium tuberculosis -infektio johtaa vain alle 10 %:ssa myös pleuran infektioon (Chakrabarti 2006 ja Porcel 2014). Todettuja Tuberkuloosi -infektioita Suomessa on 200–300 vuodessa (Jaakola 2017). Keuhkopussin infektion ajatellaan aiheutuvan subpleuraalisen granulooman hajotessa tai Tuberkuloosibakteeri voi levitä verenkierron kautta pleuratilaan. Tautiin sairastuvat ovat usein nuoria miehiä ja heistä noin 10 % sairastaa samanaikaisesti HIV-infektiota. (Porcel 2013, Chakrabarti 2006.) Tuberkuloosin bakteriologinen diagnostiikka pleuranesteestä on haastavaa, sillä värjäys on positiivinen alle 5 %:ssa ja viljely 15–35 %:ssa tutkimuksista (Porcel 2012, Chakrabarti 2006)

3.2 Sienet ja muut taudinaiheuttajat

Sienten aiheuttamat pleuran infektiot ovat vakavia ja niihin liittyy jopa 73 % kuolleisuus. Suurin osa infektioista on sairaalasyntyisiä ja lähes kaikilla potilailla on taustalla perussairauksia tai edeltäviä invasiivisia hoitoja. Suurimpia riskitekijöitä pleuran sieni-infektioille ovat maligniteetit, immuunivajaus ja laajakirjoisten antibioottien käyttö. (Ko 2000, Ishiguro 2010.) Yleisin taudinaiheuttaja kuuluu *Candida*-lajiin, joka on osa ihmisen normaaliflooraa iholla ja ruuansulatuskanavassa. Laajakirjoiset antibiootit muokkaavat normaaliflooraa suotuisammaksi sienten kasvulle ja *Candida*-sienet kolonisoivat helposti vierasesineitä. Sen vuoksi sienet pääsevät usein pleuratilaan leikkauskomplikaationa, pleuradreenin kolonisaatiolla tai ruokatorven puhkeamisen seurauksena. Noin 25 % pleuran sieni-infektioista on sekainfektioita bakteerien kanssa. (Ko 2000, Ishiguro ym. 2010.)

4 LÄHTEET

Honkanen P, Broas M, Hedman J ym. Alahengitystieinfektiot (aikuiset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistyksen, Suomen Infektiolääkärit ry:n ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015 (viitattu 23.2.2018) www.kaypahoito.fi

Burgos J, Falcó V, Pahissa A. The increasing incidence of empyema. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19(4):350-356.

Chakrabarti B, Davies PD. Pleural tuberculosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006;65(1):26-33.

Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP ym. Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009;592-597.

Davies HE, Davies RJ, Davies CW. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010;65:ii41-ii53.

Gossot D, Stern JB, Galetta D ym. Thoracoscopic management of postpneumonectomy empyema. *Ann Thor Surg* 2004;78(1):273-276.

Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. *Eur Respir J* 1997;10:1150-1156.

Ishiguro T, Takaynagi N, Ikeya T ym. Isolation of *Candida* species is an important clue for suspecting gastrointestinal tract perforation as a cause of empyema. *Inter Med* 2010;49:1957-1964.

Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H ym. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in Eastern Finland. *Clin Inf Dis* 2001;32(8):1141-1154.

Khan JA, Lehtomäki AI, Toikkanen VJ ym. Long-term prognosis and causes of death after pleural infections. *Scand J Surg* 2017 (in press)

Ko SC, Chen KY, Hsueh PR ym. Fungal empyema thoracis. *Chest* 2000;117(6):1672-1678.

Koskela H. Empyema hoito. *Duodecim* 2011;127(2):191-196.

Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. *Proc Am Thor Soc* 2006;3:75-80.

Lindstrom S, Kolbe J. Community acquired parapneumonic thoracic empyema: predictors of outcome. *Respirology* 1999;4(2):173-179.

Lisboa T, Waterer GW, Lee YC G. Pleural infection: Changing bacteriology and its implications. *Respirology* 2011;16:598-603.

Lehtomäki A, Nevalainen R, Toikkanen V ym. Trends in the incidence, etiology, treatment, and outcomes of pleural infections over a decade in Finland. *Julkaisematon tieto*.

Maceachern P, Tremblay A. Pleural controversy: Pleurodesis versus indwelling pleural catheters for malignant effusions. *Respirology* 2011;16(5):747-754.

Maskell NA, Batt S, Hedley EL ym. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(7):817-823.

McCauley L, Dean N. Pneumonia and empyema: causal, casual or unknown. *J Thorac Dis* 2015;6:992-998.

Meyer CN, Roselund S, Nielsen J ym. Bacteriological aetiology and antimicrobial treatment of pleural empyema. *Scand J Inf Dis* 2011;43(3):165-169.

Mustafa M, Saleh AF, Muniady RK ym. Management and treatment of pleural effusion and empyema. *J Dent Med Sci* 2015;14(9):83-89.

Neto MP, Resende V, Machado CJ ym. Associated factors to empyema in post-traumatic hemotorax. *Rev Col Bras Cir* 2015;42(4):224-230.

Niederman MS. Community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2015;163(7):ITC1.

Nobuhiro A, Suematsu H, Hagihara M ym. The etiology and bacteriology of healthcare-associated empyema are quite different from those of community-acquired empyema. *J Inf Chemother* 2017;13(10):661-667.

Nummi A, Räsänen J, Kauppi J ym. Tähystyskirurgia nopeuttaa empyeemasta toipumista. *Duodecim* 2015;131(7):657-662.

Porcel JM, Light RW. Pleural effusions. *Disease-a-Month* 2013;59:29-57.

Porcel JM, Esquerda A, Vives M ym. Etiology of pleural effusions: Analysis of more than 3,000 consecutive thoracenteses. *Arch Broncopneumol* 2014;50(5):161-165.

Porcel JM. Minimally invasive treatment of complicated parapneumonic effusions and empyemas in adults. *Clin Respir J* 2017;1-6.

Sahn SA. Management of complicated parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:813-817.

Sogaard M, Nielsen RB, Norgaard M ym. Incidence, length of stay and prognosis of hospitalized patients with pleural empyema: a 15-year danish nationwide cohort study. *Chest* 2014;145(1):189-192.

Syrjälä H. Sairaalapneumonia. *Duodecim* 1999;112(10):913

Tarrago D, Fenoll A, Sánchez-Tatay D ym. Identification of pneumococcal serotypes from culture-negative clinical specimens by novel real-time PCR. *Clin Microbiol Inf* 2008;14(9):828-834.

Jaakola S, Lyytikäinen O, Rimhanen-Finne R ym. Tuberkuloosi. Kirjassa: Tartuntataudit Suomessa 2016. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2017, s. 43

Vyas KS, Saha SP, Davenport DL ym. Trends and practice patterns in the management of thoracic empyema. *Asian Cardiovasc Thor Ann* 2014;22(4):455-459.